

University of Groningen

Cognitieve neuropsychiatrie. Hersenen, geest en mentale stoornissen

Aleman, A.

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2007

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Aleman, A. (2007). *Cognitieve neuropsychiatrie. Hersenen, geest en mentale stoornissen*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

COGNITIEVE NEUROPSYCHIATRIE

Hersenen, geest en mentale stoornissen

Dia 1

Mijnheer de Rector Magnificus

Dames en heren,

Dia 2

Stelt u zich voor dat u op een avond alleen thuis bent en rustig op de bank in een tijdschrift bladert. Dan hoort u een stem. Het is een mannenstem die iets over u zegt. Iets vervelends. Een vrouwenstem mengt zich er ook in. Zij heeft ook kritiek op u.

U zou zich waarschijnlijk ongemakkelijk gaan voelen en wellicht zelfs angstig.

Stelt u zich voor dat u elke dag zulke stemmen zou horen. Het zou uw denken en uw gemoedsrust danig verstoren. Waarschijnlijk zou uw dagelijks functioneren op den duur ernstig gehinderd worden. Helaas zijn er duizenden mensen in Nederland voor wie de bizarre ervaring, die ik net schetste, dagelijkse praktijk is.

In het boek “Onbekende huisgenoten” van Guusje Silver, vertelt een patient met schizofrenie dat zij stemmen begon te horen in een stressvolle periode. “Ik wist niet wat me overkwam”, vertelt ze. “Ik had het gevoel dat ik gek werd. Toch kon ik het niet ontkennen, want ik hoorde ze echt. De stemmen gaven ook opdrachten. Ik dacht: “Ik zal ze maar uitvoeren, dat zal wel moeten.” Zo kwam ik in een heel andere werkelijkheid terecht. Eens kreeg ik de opdracht om te vluchten. Ik moest met de auto naar Schiphol rijden en in een vliegtuig stappen. In het vliegtuig zou een man op mij zitten wachten. Ik voerde deze opdracht onmiddellijk uit.”

U begrijpt dat deze mevrouw even later in verwarde toestand door psychiatrische hulpverleners op de luchthaven werd aangetroffen. Ze is toen ook opgenomen in een psychiatrisch ziekenhuis. Dit voorbeeld illustreert hoe ontwrichtend hallucinaties kunnen zijn.

Hoe kan het nou dat deze mevrouw stemmen is gaan horen terwijl er niemand sprak? Wat gebeurt er in de hersenen tijdens zo’n spraak-hallucinatatie?

Dia 3

In dit korte filmpje ziet u de activatie van hersengebieden bij een patient terwijl deze hallucinaties ervaart in de MRI-scanner. Het filmpje is gemaakt door dr. Vincent van de Ven uit Maastricht. U ziet activatie van motorische gebieden, bovenin. Verder is er activatie van taalproductiegebieden, meer voorin de hersenen. Prominente activatie is zichtbaar in auditieve gebieden, in het midden. Dit is in overeenstemming met de ervaring van patiënten dat zij echt geluid *horen*. Het is dus niet zo dat zij alleen aan spraak *denken*.

Dia 4

Psychiatrische stoornissen kunnen vanuit verschillende invalshoeken onderzocht worden, en dat is maar goed ook, want het gaat om complexe, multidimensionale verschijnselen. Zo kan men kiezen voor een epidemiologische insteek: dat zijn grootschalige studies naar het *voorkomen* van bepaalde symptomen of ziektebeelden. Je kunt ook kiezen voor een farmacologische insteek, bijvoorbeeld het ontwikkelen van nieuwe medicijnen. De benadering waar ik voor gekozen heb, wordt aangeduid als *cognitieve neuropsychiatrie*. Dit is een theoriegestuurde benadering, gericht op het verklaren van psychiatrische symptomen in termen van cognitieve processen in de hersenen. Hierbij worden *symptomen* (zoals hallucinaties) als onderzoekseenheid genomen worden, in tegenstelling tot *ziektebeelden* waarbij het gaat om een combinatie van diverse verschijnselen (zoals 'schizofrenie'). Dit heeft als voordeel dat het probleem van heterogeniteit binnen diagnoses veel minder speelt: patiënten met dezelfde diagnose kunnen heel divers zijn in aard en ernst van individuele symptomen. De CNP verbindt de klinische psychiatrie met de cognitieve psychologie en met de neurowetenschappen. Het is een relatief nieuw en opkomend vakgebied: de term CNP werd in 1993 geïntroduceerd door Anthony David van het Institute of Psychiatry in London, en in 1997 is een gelijknamig wetenschappelijk tijdschrift opgericht.

Dia 5

Het gaat dus om het met elkaar in verband brengen van drie niveau's: symptomen, cognitief-emotionele processen en de rol van verschillende hersengebieden daarbij. Klinische psychiatrie (bovenaan), cognitieve psychologie (midden) en neurowetenschappen (onder).

Dia 6

Hier zien we als voorbeeld een poging tot het verklaren van hallucinaties, bijvoorbeeld stemmen horen terwijl niemand spreekt. Onderzoekers hebben geopperd dat dit zou kunnen komen door een verstoorde brondiscriminatie, ofwel het onderscheid maken tussen informatie dat van jezelf afkomstig is (je hebt het zelf bedacht) en informatie die van een bron buiten jezelf afkomstig is (een ander zei iets). Een belangrijk hersengebied dat bij brondiscriminatie betrokken is, is de anterieure cingulus. Een abnormale activatie van dat hersengebied zou dus samen kunnen gaan met verstoorde brondiscriminatie en daarmee leiden tot de ervaring van hallucinaties.

Dia 7

Mijn collega Paul Allen uit London heeft deze hypothese rechtstreeks getoetst door patiënten met en zonder hallucinaties in de scanner een brondiscriminatie taak te laten doen. Ze moesten dus bepalen of bepaalde spraak van henzelf of van iemand anders afkomstig was. De anterieure cingulus bleek inderdaad actief te worden bij dit proces. En, conform de hypothese, de patiënten met hallucinaties vertoonden een verminderde activatie van dit hersengebied. In eerder onderzoek was al aangetoond dat patiënten met hallucinaties meer brondiscriminatie-fouten maken. We zouden dus kunnen concluderen dat dit een succesvolle verklaring van hallucinaties is.

Dia 8

Helaas is er ook onderzoek dat roet in het eten gooit voor deze verklaring. Zo is gebleken dat niet alleen patiënten met hallucinaties meer brondiscriminatie-fouten maken, maar ook patiënten zonder hallucinaties. En binnenkort wordt een onderzoek gepubliceerd van Nederlandse onderzoekers waarin het effect helemaal niet aangetoond kon worden. Er lijkt dus meer aan de hand te zijn dan enkel een verstoorde brondiscriminatie voordat iemand “stemmen” gaat horen.

Dia 9

Een mogelijkheid die naar voren is gebracht betreft een versterkte top-down attentie. Daarmee wordt bedoeld een sterke perceptuele verwachting van de betreffende persoon en het richten van de aandacht daarop, waardoor onwillekeurig een waarneming opgewekt zou kunnen worden. Wat spraak betreft zijn de taalproductie gebieden (met name het gebied van Broca) en de taalperceptie gebieden (met name het gebied van Wernicke) hierbij van cruciaal belang.

Dia 10

Hoewel deze hypothese nog in onderzoek is, zijn er enkele aanwijzingen die de plausibiliteit ervan ondersteunen. Zo is gebleken dat patiënten met spraak hallucinaties minder activatie vertonen van de spraakperceptiegebieden dan patiënten zonder hallucinaties wanneer hen gevraagd werd naar externe spraak te luisteren. Dit wijst er wellicht op dat hun aandacht zo zeer gericht was op de intern gegenereerde spraak, dat die het hersengebied als het ware al bezet hield.

-Dit roept de vraag op of intern gegenereerde spraak wel spraakperceptiegebieden kan activeren. Er worden dan tenslotte (net als bij hallucinaties) geen spraaksignalen via de zintuigen aangevoerd. Met intern gegenereerde spraak bedoel ik het in zich zelf praten zonder hardop te praten, de meeste mensen ervaren dit regelmatig. Een soort stemmetje in je hoofd dus. In de literatuur wordt dit aangeduid als “inner speech”.

Dia 11

Schrikt u niet van dit plaatje: zo zouden uw hersenen er ongeveer uitzien als ze helemaal uitgevouwen en platgestreken zouden worden. Het voordeel om het zo te laten zien is dat u in één oogopslag de activatie in alle gebieden en in beide hersenhelften kunt zien. Wij hebben onderzocht of het letten op spraak zonder zelf daadwerkelijk te spreken de spraakherkenningsgebieden kan activeren. Mensen werd dus gevraagd woordjes in hun hoofd uit te spreken en op de verklanking te letten. Hersengebieden voor spraakherkenning bleken inderdaad actief te worden, zoals u ziet aan het aangewezen gebied in de linkerhemisfeer, waar activiteit in het gebied van Wernicke aangeven wordt.

Dia 12

Hier ziet u hetzelfde gebied op een wat meer conventionele weergave van een MRI scan.

Dia 13

Als het zo is dat spraakgerichte attentie een rol speelt bij verbale hallucinaties, dan zou je verwachten dat mensen die de neiging tot horen van stemmen hebben zich sterker laten leiden door perceptuele verwachtingen om woorden te gaan horen. We hebben dit recent getoetst door een perceptuele verwachting op te wekken bij mensen die weleens stemmen

horen en mensen die dat nooit hebben (ook onder de normale bevolking komt dit nl. voor, al is de ervaring dan niet zo frequent, niet negatief en ook niet zo hinderlijk als bij psychiatrische patiënten). Dit is onderzoek van Ans Vercammen in Groningen. We lieten de proefpersonen een zin horen zoals “De kapitein verkocht zijn...” Het laatste woordje was weggelaten, in de plaats daarvan was een paar seconde ruis te horen. In die ruis was heel zacht een woordje te horen, bijna niet te verstaan. Dat kon bijvoorbeeld “boot” zijn, of “klok”. Soms was er helemaal geen woord in de ruis. Aan de proefpersoon werd gevraagd welk woord hij in de ruis hoorde. Sommige mensen gaven ijskoud aan dat ze duidelijk het woord “schip” hoorden bij bovengenoemde zin. Een woord wat helemaal niet uitgesproken was, maar wel heel mooi in de zin past. Zij maken dus een fout die ingegeven wordt door perceptuele verwachtingen. Wij voorspelden dat mensen met hallucinatoire ervaringen meer van dit soort fouten zouden maken.

Dia 14

Uit de resultaten bleek dit ook het geval te zijn. Mensen met hallucinatoire ervaringen maken meer perceptuele fouten die ingegeven zijn door hun verwachtingen.

Dia 15

Het onderzoek naar verschillende hypothesen is in volle gang. Voorlopig lijkt het erop dat we bij hallucinaties moeten denken aan een samenspel van factoren. Cognitieve processen die een rol spelen zijn naast emotionele factoren, brondiscriminatie processen, perceptuele verwachtingen en basale aandachtsprocessen. Wat uit functioneel hersenbeeldvormingsonderzoek tijdens het ervaren van hallucinaties al wel duidelijk is, is dat dergelijke processen uiteindelijk convergeren in de sensorische associatiecortex. Bij spraakhallucinaties is daarbij het gebied van Wernicke van groot belang.

Dia 16

Pathologische hallucinaties kunnen gelukkig in veel gevallen succesvol met antipsychotica behandeld worden. Helaas is er een aanzienlijke groep patiënten waarbij de medicijnen niet werken. Zou er op grond van het hersenonderzoek naar hallucinaties een effectieve behandeling voor deze patiënten ontwikkeld kunnen worden? Het antwoord is een voorzichtig “ja”. In deze nieuwe, nu nog experimentele, behandelmethode is een hoofdrol weggelegd voor transcraniale magnetische stimulatie, kortweg TMS.

Dia 17

Bij TMS – hier ziet u een foto van het apparaat – worden magneetpulsjes op een specifieke plaats op de schedel toegediend.

Dia 18

Hierdoor kan de hersenactiviteit in het onderliggende hersenweefsel beïnvloed worden. Bij een lage frequentie, 1 puls per seconde of lager, neemt de excitabiliteit van de cortex af. Je zou kunnen zeggen dat de hersenactiviteit enigszins onderdrukt wordt.

Dia 19

Aangezien spraakhallucinaties in verband gebracht worden met een te sterke activatie van de spraakherkenningscortex, ligt het voor de hand om te proberen om de activatie van dat gebied enigszins te dempen.

Dia 20

Hier ziet u het betreffende gebied aangegeven, in de linker hersenhemisfeer, zoals dat in de eerste studies hiernaar gestimuleerd is door Ralph Hoffman van Yale University. Werkt het? In het grafiekje, dat gebaseerd is op de grootste studie tot nu toe, met 50 patiënten, kunt u zien dat het effect al na enkele dagen optreedt: de onderste lijn geeft vermindering van hallucinaties aan in de TMS groep, de bovenste lijn betreft een nep-TMS behandeling (een soort placeboconditie dus), waarbij de spoel gedraaid wordt en er geen daadwerkelijke stimulatie van de hersenen is.

Dia 21

Er zijn in de afgelopen jaren 10 studies gepubliceerd waarin deze behandeling vergeleken werd met een nep-TMS behandeling. Wanneer deze studies statistisch samengenomen worden blijkt het effect van TMS zeer significant te zijn, en is er een duidelijke verbetering op een schaal voor ernst van hallucinaties, vergeleken met de nep-TMS behandeling. Gezien het feit dat het hier gaat om hardnekkige, medicatie-resistente hallucinaties is dat een hoopgevend resultaat. Helaas blijft een deel van de patiënten last houden van de hallucinaties. Meer onderzoek is nodig naar de ins en outs van deze behandeling, en wij zijn momenteel druk bezig met zo'n studie hier in Groningen, waarin we onder andere onderzoeken wat er in de hersen-activatiepatronen verandert na de TMS behandeling.

Dia 22

Heeft de TMS behandeling ook effect op cognitie? Dat lijkt inderdaad het geval te zijn. Brunelin en collega's rapporteerden recent dat het vermogen tot brondiscriminatie verbeterde na de echte TMS behandeling en niet na nep-TMS.

Dia 23

Patiënten met schizofrenie hebben niet alleen last van hallucinaties en wanen, het feit dat zij sociaal niet goed kunnen functioneren is een nog groter probleem. Hierdoor kunnen zij vaak niet goed meekomen in het arbeidsproces en hebben zij weinig vrienden. Er zijn aanwijzingen dat verstoorde emotieprocessen daarin een belangrijke rol spelen. Ik kan het maar kort aanstippen, maar ik zal proberen te illustreren dat de cognitief neuropsychiatrische benadering in dit geval ook van toegevoegde waarde kan zijn. Hier ziet u een aantal emotioneel kijkende gezichten. Ik vroeg vorige week aan ons dochtertje van vier "Kijkt deze mevrouw blij, verdrietig, bang of boos?" Nou is zij emotioneel heel goed -want daarin lijkt ze niet op mij maar op haar moeder...- En zij kon dat dus keurig aangeven. Die mevrouw kijkt bang! Veel patiënten met schizofrenie hebben echter moeite met het benoemen van de emoties op deze foto's.

Dia 24

Mascha van 't Wout heeft in haar promotieonderzoek laten zien dat schizofrenie patiënten slechter zijn in het herkennen en benoemen van emoties dan gezonde mensen,

maar zij lijken emotionele informatie wel onbewust/automatisch te kunnen verwerken. Patiënten rapporteren daarentegen een sterkere subjectieve emotionele reactiviteit.

Dia 25

Hetzelfde patroon van emotionele verwerking werd door Sophie van Rijn aangetroffen bij mensen met een sterk verhoogd risico op psychose, bijvoorbeeld bij mensen met het Klinefelter syndroom, die een genetische afwijking hebben. Mogelijk zijn de emotionele afwijkingen bij psychotische stoornissen dus geen gevolg van de ziekte, maar behoren zij bij de kwetsbaarheid om de ziekte te ontwikkelen.

Dia 26

Wat gebeurt er in het brein bij sociaal-emotionele processen? Daan Baas vroeg in zijn promotieonderzoek in Utrecht aan patiënten om aan te geven of ze iemand wel of niet vertrouwden. Ze maakten deze beslissing louter op basis van foto's van mensen die ze verder nooit gezien hadden. Het blijkt dat gezonde mensen bij gezichten die ze onbetrouwbaar vinden de amygdala activeren, een hersenstructuur die ook actief wordt als er gevaar gesignaleerd wordt.

Dia 27

Bij patiënten met schizofrenie lijkt de amygdala echter minder goed te activeren, zoals u hier ziet in het bovenste paneel; het blauwe balkje is kleiner bij patiënten (rechts) dan bij gezonde mensen (links). Er zijn echter andere hersengebieden die bij patiënten juist méér activiteit vertonen. Dat ziet u in de twee andere plaatjes: de anterieure cingulus en de superieure temporale sulcus. Deze gebieden kunnen, onder andere, betrokken zijn bij het toeschrijven van bedoelingen aan anderen. Misschien kan een te sterke activatie van zulke gebieden leiden tot het veelvoorkomende symptoom van de achtervolgingswanen, waarbij patiënten aan mensen om hen heen allerlei bedoelingen toeschrijven die zij helemaal niet hebben (bijvoorbeeld: mijn huisgenoten willen mij vergiftigen). Het lijkt er dus op dat schizofrenie patiënten op een heel andere manier naar gezichten kijken dan gezonde mensen. Dit experiment illustreert ook dat hersenonderzoek naar schizofrenie zich niet moet richten op één bepaald gebied, maar zich meer moet richten op het vergelijken van patronen van activatie over meerdere gebieden heen.

Dia 28

Hoewel de cognitieve neuropsychiatrie een veelbelovende onderzoeksbenadering is, moet zij zich niet isoleren van andere benaderingen binnen de psychiatrie. Integratie van bevindingen uit bijvoorbeeld de biologische psychiatrie en de klinische psychologie zal de verklaringsmodellen alleen maar verrijken en ons inzicht vergroten. Bij sociaal functioneren en emotieverwerking denk ik dan bijvoorbeeld aan de rol van genvarianten op neurale niveau, of aan de rol van expressed emotion op cognitief-emotioneel niveau of de rol van culturele factoren op sociaal niveau.

Dia 29

Een belangrijk onderzoeksthema voor de komende 5 jaar betreft het verminderde ziekte-inzicht bij patiënten met psychotische stoornissen. Dit is een probleem met grote klinische relevantie: psychotische patiënten kunnen in de war zijn en duidelijk hulp nodig

hebben, terwijl ze dit zelf niet inzien en dus ook niet behandeld willen worden. Met behulp van Europees onderzoeksgeld hopen we de hypothese te toetsen dat dit te maken heeft met problemen in het mentale proces van zelf-evaluatie (of het beoordelen van eigen denken, emoties en gedrag in relatie tot sociaal-culturele normen). De mediale prefrontale cortex speelt hierbij vermoedelijk een cruciale rol.

Dia 30

Mijnheer de Rector Magnificus

Dames en heren,

De Rijksuniversiteit Groningen is, als één van de oudste universiteiten van Nederland, een universiteit met traditie en historie. Anno 2007 is de Rijksuniversiteit Groningen, en met haar het UMCG, een bruisend centrum van wetenschapsbeoefening waar gewerkt wordt aan de grenzen van het weten. Gelukkig is het wapen van de universiteit, dat ook aan de bovenkant van dit spreekgestoelte is aangebracht, in de afgelopen eeuwen hetzelfde gebleven. Het wapen bestaat uit het wapenschild van het gewest Stad en Lande van Groningen met daarop een opengeslagen boek met een afkorting van de tekst ‘**VER/BUM/D[OMI]NI LU/CER/NA[PEDIBUS NOSTRIS]**’.

Dat betekent, voor degenen onder u die geen Latijn hebben gehad op de middelbare school: ‘ *het woord des Heeren is een lamp voor onze voeten* ’, (een zinsnede afkomstig uit Psalm 119, vers 105).

Dat licht, het Licht der wereld, hoop ik in alles nodig te zullen hebben.

Dia 31

Ik heb gezegd.